Biyoaktif kompozit rezinler

Bioactive resin composites

Arş.Gör. Behiye Esra Özdemir

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi A.D., Kırıkkale

Orcid ID: 0000-0003-4445-0823

Prof.Dr. Çiğdem Çelik

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi A.D., Kırıkkale

Orcid ID: 0000-0002-5936-0196

Geliş tarihi: 03 Şubat 2020

Kabul tarihi: 4 Temmuz 2020

doi: 10.5505/yeditepe.2021.63325

Yazışma adresi:

Arş. Gör. Behiye Esra ÖZDEMİR
Adres: Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi A.B.D
Çelebi Sok. Yenişehir Mah. No:1 Yahşiyan/Kırıkkale
Tel: 0535 459 9145
E-posta: esraozdemiir@hotmail.com

ÖZET

Günümüzde, kompozit rezinler, estetik özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılan restoratif materyallerdir. Bununla birlikte; polimerizasyon büzülmesi, kenar sızıntısı, renklenme ve sekonder çürük, kompozit rezinlerin en önemli başarısızlık sebepleri arasında yer almaktadır. Bu olumsuzlukların üstesinden gelmek için, remineralizasyon potansiyeline sahip, antimikrobiyal maddeler içeren yeni biyoaktif materyallerin geliştirilmesiyle ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır. Bu araştırmalar, demineralizasyonun azaltılması, sekonder çürüklerin engellenmesi, asitlerin nötralize edilmesi, biyofilm oluşumu ve asit üretiminin baskılanması, tersiyer dentin oluşumunun sağlanması ve pulpanın korunması konusunda umut verici sonuçlara sahiptir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal, biyoaktif, kompozit rezinler.

SUMMARY

Nowadays, resin composites are widely used restorative materials due to their esthetic properties. However, polymerization shrinkage, microleakage, discoloration and secondary caries are the most important causes of failure of resin composites. Many studies are being conducted on the development of new bioactive materials with remineralization potential and containing antimicrobial agents to overcome these disadvantages. These studies have promising results for decreasing demineralization, inhibiting secondary caries, neutralizing acid production, ensuring tertiary dentin formation and protecting the pulp.

Key words: Antimicrobial, bioactive, composite resins.

BİOAKTİF KOMPOZİT REZİNLER

Restoratif diş hekimliğinin amacı, doğru tanı ve eksiksiz bir tedavi sonucunda doğal diş görünümünün yeniden kazandırılmasıdır. Dişlerin doğal biçimleri hem komşu hem de karşıt dişlerle olan ilişkileri, çiğneme, estetik ve konuşma gibi işlevlerin ana belirleyicisidir. Dişlerdeki çürük ve diğer defektlerin iyi bir estetik sonuç sağlanarak onarılabilmesi günümüzde oldukça önem kazanmış ve bu nedenle pek çok restoratif materyal geliştirilmiştir.¹

Estetik restoratif materyallerin tarihsel gelişiminde ilk olarak, silikat siman görülmektedir. Bu materyal, 1878 yılında Fletcher tarafından geliştirilmiş ilk şeffaf estetik dolgu maddesidir. Bu simanın en önemli özelliği antikaryojenik olmasıdır. Akrilik rezin, 1930 yılında bulunmuştur. İçeriği metil metakrilattır ve kimyasal yolla polimerize olarak polimetilmetakrilat zincirleri oluştururlar. Kompozit rezinlerin geliştirilmesi ile akrilik rezinlerin uygulama alanları sınırlanmıştır. Cam iyonomer simanlar ise 1970 yılında Wilson ve Kent tarafından bulunmuş, 1974 yılında McLean ve Wilson tarafından geliştirilmiştir. Cam iyonomer siman, silikat siman ve polikarboksilat simanın hibrit şeklidir. Toz; floro-alumina silikat cam tanecikleri, likit ise poliakrilik asittir. İlk ürün ASPA (Alüminasilikat poliakrilik asit) dir.¹

Günümüzde kullanılan, mine ve dentin dokularına adezyon ile bağlanan kompozit rezinler, ilk olarak 1962 yılında Dr. Ray

Bowen tarafından tanıtılmış ve bugüne kadar pek çok de-ğişime uğrayarak, adeziv sistemlerin de hızlı gelişmesiyle birlikte en yaygın kullanılan estetik restoratif materyal gru-bu haline gelmiştir.¹

Kompozit rezinler; organik polimer bir matris (taşıyıcı faz), organik matris içine dağılmış inorganik partiküller (dağı-lan faz) ve ara faz olmak üzere 3 fazdan oluşur.² Organik faz monomerler, ko-monomerler, inhibitörler, polimerizas-yon başlatıcılar ve ultraviyole stabilizatörlerinden oluş-maktadır. İnorganik fazda kuartz, borosilikat cam, lityum aliminyum silikat, stronsiyum, baryum gibi inorganik parti-küllerden oluşmaktadır. Ara faz ise organik silisyum bileşi-ği olan silanlardan oluşmaktadır.

Kompozit rezinlerin estetik restoratif materyaller olmasının yanı sıra; polimerizasyon büzülmesi, kenar sızıntısı, post operatif duyarlılık ve renklenme gibi faktörler kompozit rezin restorasyonların başarısızlık ve yenilenme nedenleri olmaya devam etmektedir.³ Kompozit rezin restorasyon-larının başarısızlığı çoğunlukla sekonder çürüklere bağ-lanmaktadır.⁴⁻⁸ Restorasyon ile kavite duvarı arayüzündeki mikrosızıntı, sekonder çürük oluşumunun en sık görülen nedenidir.⁹

Kompozit rezin restorasyon başarısızlıklarını içeren faktör-ler şunlardır:

1. Kompozit rezin restorasyonlar diğer restoratif materyal-lere göre daha fazla biyofilm oluşturma eğilimindedirler.¹⁰ Plaktaki toplam CFU (Colony Forming Unit) sayısının S. mutans yüzdesi, kompozit rezin restorasyonlarda; amal-gam ve cam-iyonomer restorasyonlara kıyasla daha yük-sektir.¹¹ Kompozit rezinler üzerinde biyofilm birikimiyle ilgili olarak; kompozit rezinlerin doğal olarak bakteri üre-mesini artırdıkları¹² ve dental plak biyofilmindeki mikroor-ganizmaların ekolojisi üzerinde potansiyel bir etkisi oldu-ğu görüşleri bulunmaktadır.¹³

2. Kompozit-diş arayüzündeki bağlantı, restorasyonun za-yıf noktasıdır; sıklıkla mikro boşluklar oluşur ve zamanla mikrosızıntıya izin verir. Tekrarlayan çürüklere yol açabile-cek bakteriyel invazyon için bir alan sağlar.¹⁴

3. Günümüzde daha konservatif bir çürük uzaklaştırma stratejisinin önerildiği konservatif yaklaşım göz önüne alındığında, daha fazla etkilenen dentin dokusunun kal-ması ve daha fazla rezidüel bakteri barındırması beklen-mektedir.^{15,16}

Bu problemlerin üstesinden gelmek için, yeni biyoaktif dental materyallerin, remineralizasyon ve antimikrobiyal özelliklere sahip katkı maddeleri içeren yeni ürünler gelişt-irilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır.¹⁷⁻²⁰ Bu amaçla üzerinde çalışılan kompozit materyaller 4 başlık altında incelenebilir:

- 1.** Self-Healing (Kendini Onarabilen) Kompozit Reziner
- 2.** Remineralizasyon Yeteneğine Sahip Kompozit Reziner
- 3.** Antimikrobiyal Özelliğe Sahip Kompozit Reziner
- 4.** Protein Birikimini Engellenen Kompozit Reziner

1. SELF-HEALING (KENDİNİ ONARABİLEN) KOMPOZİT REZİNLER

Kompozit materyallerin genellikle sınırlı ömürleri vardır. Farklı fiziksel, kimyasal ve/veya biyolojik uyarılardan do-layı yapıları bozulur. Bu uyarılar; dış statik veya dinamik kuvvetler, iç stresler, korozyon, çözünme, erozyon veya bi-yolojik bozulmayı içerebilir. Bu durum, aşamalı olarak ma-teryalin yapısının bozulmasına ve sonunda da materyalin bozulmasına yol açar.²¹ Bu konuda doğa, bilim adamları-na ve araştırmacılara kendileri tarafından tamir edebilecek materyaller geliştirmeleri konusunda ilham kaynağı ol-muştur. Bunun bir örneği, büyük bir kırık oluştuktan son-ra dahi kendiliğinden iyileşebilen doğal kemik yapısıdır. Güncel bilimsel araştırmaların bu konudaki temel odak noktası, biyolojik kaynaklı materyal sistemlerinin geliştiril-mesidir.²²

İlk çatlak onarım materyali Illinois Üniversitesi'ndeki araş-tırmacılar tarafından sentezlendiğinden bu yana, kendini onarabilme yetisi, biyomateryallerde en çok istenen özel-liklerden biri haline gelmiştir. Bu ilerleme, diş hekimliği alanında da yeni bir akıllı materyal dönemi açmıştır.²³⁻²⁶. Kendi kendini iyileştirebilen kompozitler, polimerik mal-zemelerin kullanım ömrünü uzatmada önemli bir gelişme olarak gösterilmektedir.^{27,28}

İlk geliştirilen kendini onaran ya da kendinden iyileşen sentetik materyallerden biri rezin dolu mikro kapsülleri içeren bir epoksi sistemidir. Kendi kendini tamir edebi-len dental kompozit sistemleri ile ilgili yapılan araştırmalar, White ve ark.nın ortaya attığı bir yaklaşımdan köken almaktadır.²³. Bu yaklaşımda, disiklopentadien (DCPD) dolu mikrokapsüller (50- 200 um) üreformaldehitte sen-tezlenmiş (UF) bir kabuğa yerleştirilmiş ve bir epoksi mat-ris içerisine dağıtılmıştır. Kompozit materyalde bir çatlak oluşursa, mikrokapsüllerin bir kısmı çatlağın yakınında yok edilmekte ve rezin serbest bırakılmaktadır. Resin daha sonra çatlağı doldurmakta ve epoksi kompozit içerisinde dağınık halde bulunan bir Grubbs katalizörü ile reaksiyo-na girmektedir. Bu da rezinin polimerizasyonu ve çatlağın onarımı ile sonuçlanmaktadır.²².

DCPD ve Grubbs katalizörünün oral ortamda kullanımı ile ilgili olarak, biyoyoumluluğu endişe oluşturmaktadır.²¹. Bu nedenle, DCPD ve Grubbs katalizör sisteminin dental kul-lanımı için, DCPD toksisitesi,²⁹ Grubbs katalizör toksisitesi, bulunabilirliği ve yüksek maliyeti³⁰ nedeniyle uygulanabi-lirliğini zorlaştırmaktadır. Bugüne kadar, biyoyoumlu bir iyileştirme sıvısı ve kendini onarabilme özelliği gösteren katalizör sistemi kullanan kendi kendini onarabilen bir dental kompozit geliştirilmeye devam edilmektedir. Yapı-lan başka bir çalışmada trietilen glikol dimetakrilat (TEGD-MA) içeren poliüretan (PU) kabuk bazlı biyoyoumlu ve an-tibakteriyel nanokapsüller geliştirilmiştir.³¹

2.REMİNERALİZASYON YETENEĞİNE SAHİP OLAN KOMPOZİT REZİNLER

Aktif diş çürüğü, diş yüzeyindeki biyofilm pH'sının, diş dokularındaki hidroksiapatit minerali için çözünme eşliğinin altına düştüğünde meydana gelmektedir. Demineralizasyon süreci; pürüzlülük, white spot lezyonlar ve kaviteasyonla klinik olarak belirti verir³². Bu mineral kaybını remineralizasyon yoluyla tersine çevirmek umut verici bir yaklaşımdır³³. Daha önceki remineralizasyon stratejileri; biyoaktif cam, flor salan materyaller ve amorf kalsiyum fosfat (ACP) bileşikler içeren flor ve kalsiyum fosfatların kullanımına odaklanmıştır³³. Bu alanda yapılan araştırmaların odağı haline gelen yeni bir strateji, yüzey alanı ve biyoaktivitenin artması için kullanılan nano boyutlu remineralize edici ajanların kullanılmasıdır. Nano boyutlu kalsiyum fosfatlar ve flor salan materyaller, diş lezyonlarını remineralize etmede potansiyel olarak yüksek derecede etkili olabilirler^{34,35}.

Amorf Kalsiyum Fosfat(ACP), Dikalsiyum Fosfat Dihidrat(-DCPD), Dikalsiyum Fosfat Anhidrat(DCPA) ve Tetrakalsiyum Fosfat(TTCP) gibi birkaç kalsiyum fosfat (CaP) bileşiği, kompozit rezinlerdeki biyoaktif doldurucular olarak test edilmiştir³⁵⁻³⁸.

Piyasada bulunan kompozit rezinlerin çoğunda, materyalin çiğneme kuvvetine dayanabilmesi amacıyla silanize cam veya silika gibi doldurucular kullanılmaktadır³⁹. CaP içeren kompozit rezinlerin dezavantajı, ACP yapısının yumuşak ve gözenekli olmasına bağlı mekanik olarak zayıf ve doldurucu içermeyen rezinin yaklaşık yarısı kadar esneme kuvvetine sahip olmalarıdır^{40,41}. Bu kadar düşük güce sahip bir materyalin, restoratif kullanımı kabul edilemeyeceğinden 40-100 nm boyutlardaki CaP nanopartikülleri (NACP), bir sprey-kurutma tekniği ile sentezlenerek dental rezinlere eklenmiştir³⁴⁻⁴². NACP'yi sentezlemek için sırasıyla 8 ve 5.333 mmol / L'lik nihai kalsiyum ve fosfat iyonik konsantrasyonlarını kalsiyum karbonat (CaCO₃) ve dikalsiyum fosfat (Ca₂HPO₄) susuz şekilde asetik asit çözeltisi içinde çözülmüştür. Bu çözelti, sıvı ve uçucu asitleri çıkarmak için ısıtılmış bir odaya püskürtülmüştür. Daha sonra, ortalama partikül büyüklüğü yaklaşık 116 nm olan kurutulmuş NACP tozunu toplamak için bir elektrosstatik çöktürücü kullanılmıştır^{43,44}. CaP nano kompoziti, çok daha yüksek mekanik özelliklere sahip iken aynı zamanda ilk geliştirilen CaP kompozit rezinlere benzer Ca ve P iyon salınımları elde edilmiştir^{34,42}. Yapılan bir çalışmada CaP partikül boyutunun kompozit rezinden kalsiyum ve fosfat iyon salınımı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir⁴⁵. Üç farklı partikül büyüklüğü (112 nm, 0.88 µm ve 12 µm) kullanılarak yapılan araştırmada; iyon salınımının partikül boyutuyla ters orantılı olduğu bulunmuş ve partikül boyutunun küçültülmesi iyon salınımını büyük ölçüde artırmıştır⁴⁶. Bu nedenle, daha küçük partiküller kullanılması avantajı remineralizasyonu arttırmak için daha fazla

iyon konsantrasyonlara neden olan yüksek yüzey alanlarıdır³⁴. Üstelik, NACP kompozit rezin, çürüğün önlenmesi için bu iyonlara en çok ihtiyaç duyulan karyojenik pH'da iyon salınımını büyük ölçüde arttırabilir⁴⁷. Ayrıca, NACP kompozit rezin asit nötrleştirme kabiliyetine sahiptir ve mine demineralizasyonunu önlemek için asit saldırılarını hızlı bir şekilde nötralize edebilir¹⁸.

Yapılan in vitro bir çalışmada⁴⁸, mine ilk önce demineralize edilmiş, daha sonra mine lezyonlarını remineralize etmek için amorf kalsiyum fosfat nanopartikülleri (NACP) içeren bir kompozit rezin kullanılmıştır. Demineralizasyon ve remineralizasyon siklusunun kullanıldığı çalışmada, NACP içeren kompozit rezinin, flor salan ticari bir kompozit rezine kıyasla minede 4 kat fazla remineralizasyon sağladığı gösterilmiştir⁴⁸. Bunun nedeni NACP içeren kompozit rezinin asidi nötralize etmesi, demineralizasyon sırasında pH'yı yükseltmesi ve Ca, P iyonları açığa çıkarmasıdır.

Başka bir çalışmada 25 gönüllü bireyin dahil edildiği in situ bir model ile NACP kompozit rezinin çürük inhibisyonu üzerine etkisi araştırılmıştır⁴⁹. Biyofilmin asit üretimini sağlamak için günde sekiz kez şeker verilen modellerde NACP kompozit rezini, biyofilmin altında çürük oluşumunu önemli ölçüde azaltmıştır. NACP kompozit rezin sınırları etrafındaki minede mineral kaybı, kontrol kompozit rezin etrafındaki mineral kaybının 1/3'ü olmuştur⁴⁹. Ek olarak, NACP kompozit rezin, kontrol kompozit rezinin yanındaki plağa kıyasla, biyofilm plakta intraoral olarak daha yüksek kalsiyum ve fosfor iyonu konsantrasyonları vermiştir. Bu çürük oluşumunu azaltma mekanizması NACP kompozit rezinlerin biyofilmlerden salınan asitler üzerindeki nötrleştirici etkisidir. Böylelikle diş yapılarını demineralizasyondan korumaktadır. Remineralizasyonu sağladığının in vitro ve in situ çalışmalarla gösterilmesi, bu materyal sınıfının sekonder çürüğü önleyebileceği varsayımına yol açmıştır^{50,51}. CaP içeren kompozit rezinlerin sınırlılığı; Ca ve P iyon salınımının kısa süreli olması ve zamanla azalmasıdır. ^{34,41,42,52} Son zamanlarda, bu eksiklik, şarj edilebilir CaP içeren kompozit rezinlerin geliştirilmesiyle aşılma çalışılmaktadır¹⁷.

*Uzun Süreli Ca/P İyon Salınımı Yapabilen Yeniden Şarj Edilebilir Kompozit Rezinler

CaP kompozit rezininin Ca ve P iyonlarını tekrar tekrar şarj edip tekrar serbest bırakması; böylece bu iyonların devamlı olarak salınımıyla uzun vadede çürük önleyici özellik göstermesi oldukça arzu edilen bir durumdur¹⁷. Son zamanlarda, deneysel bir şarj edilebilir CaP içeren bir kompozit rezin geliştirilmiştir⁵³. Yapılan çalışmada, üç farklı NACP kompozit rezin, aşağıdaki maddeleri içeren rezinler kullanılarak test edilmiştir:

1. Bisfenol A glisidil dimetakrilat (BisGMA) ve trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA) (BT grubu)
2. Piromelitik gliserol dimetakrilat (PMGDM) ve etoksile bisfenol A dimetakrilat (EBPADMA) (PE grubu)

3. BisGMA, TEGDMA ve Bis [2- (metakriloiloksi) etil] fosfat (BisMEP) (BTM grubu)

BisGMA ve TEGDMA, dental rezinlerde sıklıkla kullanılan monomerlerdir. PMGDM ve BisMEP seçilmesinin nedeni ise her ikisinin de asidik adeziv monomerler olması ve yeniden şarj edilebilme kabiliyetine ulaşmak için bir şarj çözeltisinden Ca ve P iyonlarıyla şelatlanabilir olmalarıdır. Her grup için, ilk olarak örneklerdeki Ca ve P iyon salınımının bitmesi sağlanmıştır. Daha sonra iyon salınımı biten örnekler 7 gün boyunca bir döngüde tekrar salınımı ölçmek için yeniden şarj edilmiştir. Bu durum altı döngü için tekrarlanmıştır. Sonuçlar iyon şarj kapasitesinin PE grubu için en fazla olduğunu göstermiştir. Her şarj döngüsü için, yeniden iyon salınımı, benzer şekilde yüksek seviyelere ulaşmıştır. Bu sonuç, iyon yeniden salınımının, şarj döngüsü sayısını arttırmakla azalmadığını göstermektedir.⁵³

3. ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİĞE SAHİP KOMPOZİT REZİNLER

Kompozit rezin restorasyonların başarısızlığının ana nedeni, marjinal sızıntının oluşmasıdır.⁵⁴ Kompozit rezin-diş arayüzündeki mikro boşluklar, biyofilmdeki asit üretimi ile birlikte bakterilerin invazyonuna izin verir.⁵⁵ Biyofilm, hücre dışı bir matriste gömülü çeşitli bakteri türlerinden oluşan heterojen bir bakteri kümesidir.⁵⁶ Diş plağındaki *S. mutans* ve *Lactobacillus* gibi karyojenik bakteriler karbonhidratları asitlere metabolize edebilir, bu da dişin ve biyofilmin altındaki diş restorasyon kenarlarında demineralizasyona neden olur.⁵⁷ Bu nedenle rezin içerisine bazı partiküller eklenerek antibakteriyel etki kazanması ve bu sayede sekonder çürüklerin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.³⁹

Rezin içerisine eklenen antimikrobiyal ajanların bir kısmı iyon salınım (releasing), bir kısmı da iyon salmayan (non-releasing) ajanlardır. Bununla ilgili olarak Klorheksidin (CHX) ve gümüş (Ag) partikülleri bir çok çalışmada kullanılmıştır.^{58,59}

Bakteriyel hücreler CHX ile temas ettiğinde, bakterilerin dış hücre zarı hızla hasar görmektedir. CHX, bakteri hücresinin dış zarını pasif difüzyonla geçerek bakterinin sitoplazmik veya iç hücre membranına saldırılmaktadır. Bu da yarı geçirgen membrana zarar vermekte ve sitoplazmanın sızıntısı sonucunda hücrede apoptozise yol açmaktadır.⁶⁰ Bu amaçla kompozit rezinlere eklenen bir diğer materyal gümüş partikülleridir. Gümüş içeren sol-jel biyocam materyalinin, *E. coli* ve *S. mutans*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildiren bir çalışma mevcuttur.⁶¹ Gümüş nanopartiküllerinin (NAg) etkili antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ve nispeten büyük yüzey alanı-hacim oranı nedeniyle etkili olmaları için düşük bir konsantrasyon gerektirdiği gösterilmiştir.⁷ Gümüşün antibakteriyel aktivitesinin mekanizması bakteriyel enzimlerin etkisizleştirilmesine dayanır. Hücre DNA'sının replikasyon yeteneğini kaybetmesine neden olur ve bu da hücre ölümüne yol açar.⁶² Gümüşün, insan hücrelerine karşı iyi biyoyoumlu-

luk gösterdiği, düşük toksisiteye sahip olduğu ve uzun süreli antibakteriyel etkisi olduğu gösterilmiştir.⁶³

Cheng ve ark. kompozit rezinlere gümüş nanopartiküllerinin eklenmesinin, bağlanma kuvvetini ve materyalin rengini olumsuz bir şekilde etkilemeksizin biyofilmin büyümesini büyük ölçüde azalttığını bildirmişlerdir.⁵⁹

Bu sistemlerin kısıtlılıkları, antimikrobiyal maddelerin salınımlarının kısa süreli olması ve zamanla azalmasıdır. Bu sorun kompozit rezinler içerisine immobilize edilen, salınmayan antimikrobiyal ajanlarla aşılmaya çalışılmaktadır. Bu durum, rezin matrisinde kuartern amonyum metakrilatların (QAM) kopolimerleştirilmesi ile başarılmaktadır.³⁹ Imazato ve ark. rezin matrisine kopolimerize ettikleri kovalent olarak bağlanabilen MDPB'yi üretmişlerdir. Böylece oral bakterilere karşı uzun süreli temas inhibisyonu sağlamak için immobilize edilmiştir.^{15,64} Yapılan bir çalışmada MDPB içeren bonding ajanının (Clearfil Protect Bond, Kuraray Dental), *S. mutans*, *L. casei* ve *A. naeslundii*'ye karşı güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ve hazırlanan kaviteelerde dentin tübülleri içindeki bakterileri yok edebildiği gösterilmiştir.⁶⁴ Buna benzer olarak kuartern amonyum polietilenimin nanopartikülleri, metakriloksietil setil dimetil amonyum klorür içeren adezivlerin antimikrobiyal aktiviteleri de rapor edilmiştir.⁶⁵⁻⁶⁷

Kuartern amonyum metakrilat içeren rezinler, negatif yüklü bakteri membranı ile etkileşime girebilen, membran bozulmasına ve sitoplazmik sızıntıya yol açabilen, pozitif yüklü kuartern amin grubuna sahiptir.⁶⁵ Uzun zincirli kuartern amonyum bileşiklerinin, özellikle bakteri membranına etkili olabileceği, bunun fiziksel bozulma ve bakteri ölümüyle sonuçlanacağı ileri sürülmüştür.⁶⁸

Antimikrobiyal materyallerle ilgili başka bir yenilik de alkil zincir uzunluğunun artması ile daha güçlü antimikrobiyal aktivite gösteren antimikrobiyal cam iyonomer materyallerin geliştirilmesidir.⁹ Bonding ajanlar üzerine yakın zamanda yapılan bir çalışma, oral biyofilm canlılığı ve CFU sayımlarının artan alkil zincir uzunluğu ile büyük ölçüde azaldığını göstermiştir.⁶⁹ Bu aynı zamanda, antibakteriyel aktiviteyi değerlendirmek için insan tükürüğü kullanılarak dental plak biyofilm modeliyle kompozit rezin üzerinde de gösterilmiştir.⁷⁰ Kuartern amonyum bileşiği, NACP kompozit rezinlerinin flexural strength (esneme kuvveti) ve elastik modülünü tehlikeye atmamıştır. Alkil zincir uzunluğunun 3'ten 16'ya yükseltilmesi, NACP kompozit rezinin antibakteriyel aktivitesini büyük ölçüde arttırmıştır. Alkil zincir uzunluğu 16 olan bir nano kompozit, toplam mikroorganizmaların CFU sayılarını, toplam streptokokları ve *S. mutans*ları azaltmıştır.⁷⁰ Antibakteriyel monomer alkil zincir uzunluğu 16 olan NACP kompozit rezininin, antibakteriyel etki ve remineralizasyon kabiliyetine sahip olmasının çifte yararı çürüklerle savaşmak için ümit verici görünmektedir.

Kalsiyum ve fosfat iyonlarını serbest bırakan sol-jel ile iş-

lenmiş biyoaktif camlar (BAG) da dental restoratif materyallere eklenmiştir. Bu tür deneysel materyaller ayrıca; *S. sobrinus* (ATCC33478), *S. mutans* (ATCC25175) ve *E. faecalis* (ATCC19433)⁷¹ 'e karşı antimikrobiyal etkileri bakımından test edilmiştir. Bakteriyel süspansiyonlar bağımsız bir şekilde, biyoaktif cam ile parçacıklı formda (<3 µm) 4 ila 24 saat süreyle inkübe edilmiş ve bakteri oluşumu CFU olarak belirlenmiştir. Dördüncü saatte, tüm biyoaktif cam grupları, üç bakteri tipinde de azalma sağlamıştır. Yirmi dört saat sonra, tüm biyoaktif cam grupları *S. sobrinus*'ta belirgin bir azalma olurken *S. mutans*larda daha fazla azalma olmamıştır. Biyoaktif cam grupları ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *E. faecalis*'i önemli ölçüde azaltmıştır. Dördüncü saatte, biyoaktif cam grupları için (pH 9'a bakteri öldürücü etkiye de katkıda bulunabilecek olan) bir pH artışı kaydedilmiştir.⁷¹ Buna ilave olarak yapılan bir başka in vitro çalışma, bir kompozit rezine biyoaktif cam grubunun eklenmesinin döngüsel mekanik yüklenme sırasında restorasyonların marjinal boşluklarına nüfuz eden bakteriyel biyofilmler üzerindeki etkisini incelemiştir.⁷² Sonuçlar, biyoaktif cam grubu için marjinal boşluğa ortalama bakteri penetrasyon derinliğinin biyoaktif cam içermeyen gruptan önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, biyoaktif cam grubu içeren kompozit rezin, diş restorasyon arayüzlerinde sekonder çürüklerin gelişmesini ve ilerlemesini engelleyebileceği konusunda umut verici olabilir.⁷²

Bazı araştırmacılar bakırın (Cu) da gümüş (Ag) nanopartiküllerinin etkisine benzer bir etki gösterdiğini ileri sürmüştür. Bununla birlikte, Cu nanopartiküllerinin antimikrobiyal mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bakır nanopartiküllerinin gümüş nanopartiküllerine göre daha iyi antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi aksini gösteren çalışmalar ile her ikisinin birlikte kullanılması durumunda antimikrobiyal etkinin arttığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur.^{73,74}

Bu materyaller dışında, çinkooksit (ZnO) nanopartiküllerinin antimikrobiyal etki gösterdiği de bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, %10'dan daha az olmayan konsantrasyonlarda dental kompozite ilave edilen ZnO nanopartiküllerinin, *S. sobrinus*'un biyofilmden oluşumunu önemli derecede inhibe ettiğini bildirilmiştir.⁷⁵

PROTEİN BİRİKİMİNİ ENGELLEYEN KOMPOZİTLER

Kompozit rezin, normal tükürük akışı olan bir ağız ortamına yerleştirildiğinde, seçici olarak adsorbe edilmiş tükürük proteinlerinden oluşan pelikül ile hızlı bir şekilde kaplanır.⁷⁶ *S. mutans* gibi erken kolonize olan oral bakteriler, bu pelikülle beraber kompozit rezin ve diş yüzeylerine yapışarak biyofilmin ilk adımını oluşturur.⁷⁷ Bu nedenle, proteinlerin birikimini ve böylece bakteriyel adezyonu engelleyen yeni bir bileşik geliştirmek oldukça arzu edilmektedir. Bu amaçla, protein uzaklaştırıcı etki elde etmek için polietilen glikol (PEG) ve iki piridinyum grubu içeren metakrilat mo-

nomeri kullanılmıştır.⁷⁸ Hidrofilik yüzeyler, protein adsorpsiyonuna ve bakteriyel adezyona hidrofobik yüzeylerden daha dayanıklıdır. 2-metakriloloksietil fosforilkolin (MPC), yan zincirde fosfolipid polar gruba sahip bir metakrilattır ve en yaygın kullanılan, biyouyumlu ve hidrofilik biyomedikal polimerlerden biridir.⁷⁹ MPC, protein adsorpsiyonuna ve bakteriyel adezyona karşı mükemmel direnç gösterir ve yapay kan damarlarında, yapay kalça eklemlerinde kullanılmıştır.⁷⁹⁻⁸³ MPC polimer tabaka, yüzeyleri aşırı derecede hidrofilik hale getirir, proteinlerin ve bakterilerin adezyonunu önler.⁷⁹⁻⁸¹

Son zamanlarda, bu amaçla MPC kompozit rezine eklenmiştir.⁸⁴ Kompozit rezin içine %3 MPC ve %1,5 dimethylaminododecyl methacrylate (DMAHDM)'nin dahil edilmesiyle, mekanik özelliklerden ödün vermeden protein uzaklaştırıcı ve antibakteriyel özelliklere sahip bir kompozit elde edilmiştir. Bu kompozit rezin, piyasada bulunan bir kompozitin sadece 1 / 10'u kadar protein adsorpsiyonu göstermiştir.⁸⁴ Materyal üzerinde oluşan biyofilm tarafından laktik asit üretimi de büyük ölçüde azalmıştır. Kontrol grubunda kompozit rezin üzerindeki biyofilmden CFU değeri, %3 MPC ve %1,5 DMAHDM içeren kompozit rezinden üç kat daha fazladır. Bununla birlikte, MPC ve DMAHDM'nin beraber dahil edilmesi, sadece MPC veya DMAHDM içeren kompozit rezinlerden çok daha fazla biyofilm azaltıcı etki göstermiştir.⁸⁴ MPC ve DMAHDM birlikte kullanıldığında elde edilen sinerjistik etkinin nedeni, in vivo kompozit rezin yüzeyleri üzerindeki tükürük proteini tabakasının, DMAHDM'nin temas inhibisyon etkinliğini azaltabileceğidir. Bu nedenle, MPC'nin protein uzaklaştırıcı işlevi nedeniyle, kompozit rezin yüzeyi çok daha az protein absorbe etmiş ve bu nedenle bakterilere ve bunların biyofilmlerine karşı doğrudan temas daha fazla maruz kalmıştır, böylece DMAHDM'nin temas inhibisyonu etkinliği artmıştır. Bu nedenle, MPC ve DMAHDM'nin birlikte kullanılmasının diğer dental materyallerde de yaygın uygulanabilirlik sağladığı düşünülmektedir.⁸⁴

SONUÇ

Günümüzde mevcut olan restoratif materyaller nispeten kayıp diş dokularının yerine geçerken, gelecekteki restoratif materyallerin sadece eksik diş hacminin yerini alması değil, aynı zamanda biyoaktif olması ve terapötik özelliklere sahip olması da istenecektir. Remineralize edici ve antibakteriyel özellikler içeren yeni biyoaktif restoratif materyallerin geliştirilmesi, henüz erken bir aşamada olsa da, önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Bununla birlikte, yeni biyoaktif malzemelerin geliştirilmesi, optimize edilmesi ve bunların klinik koşullar altında in situ veya in vivo modellerde antibakteriyel ve remineralizasyon etkinliklerinin araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yakın gelecekte en gelişmiş biyoaktif materyaller, biyolojik sistemi taklit eden materyal grubu olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dayangaç B., Kompozit rezin restorasyonlar. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000.
2. Hickel R., Dasch W., Janda R., Tyas M., Anusavice K., New direct restorative materials. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde*, 1999. 106(4): p. 128-140.
3. Deligeorgi V., Mjör I.A., Wilson N.H., An overview of reasons for the placement and replacement of restorations. *Primary Dental Care*, 2001(1): p. 5-11.
4. Sarrett D.C., Clinical challenges and the relevance of materials testing for posterior composite restorations. *Dental materials*, 2005. 21(1): p. 9-20.
5. Pereira-Cenci T., Cenci M.S., Fedorowicz Z., Azevedo M., Antibacterial agents in composite restorations for the prevention of dental caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(12).
6. Fedorowicz Z., Marchesan M.A., Cenci M.S., Cenci T.P., Antibacterial agents in composite restorations for the prevention of dental caries. 2009.
7. Hamouda I.M., Current perspectives of nanoparticles in medical and dental biomaterials. *Journal of biomedical research*, 2012. 26(3): p. 143-151.
8. Wiegand A., Buchalla W., Attin T., Review on fluoride-releasing restorative materials—fluoride release and uptake characteristics, antibacterial activity and influence on caries formation. *Dental materials*, 2007. 23(3): p. 343-362.
9. Xie D., Weng Y., Guo X., Zhao J., Gregory R.L. et al., Preparation and evaluation of a novel glass-ionomer cement with antibacterial functions. *Dental Materials*, 2011. 27(5): p. 487-496.
10. Bourbia M., Ma D., Cvitkovitch D.G., Santerre J.P., Finer Y., Cariogenic bacteria degrade dental resin composites and adhesives. *Journal of dental research*, 2013. 92(11): p. 989-994.
11. Svanberg M., Mjör I., Orstavik D., Mutans streptococci in plaque from margins of amalgam, composite, and glass-ionomer restorations. *Journal of dental research*, 1990. 69(3): p. 861-864.
12. Beyth N., Bahir R., Matalon S., Domb A.J., Weiss E.I., Streptococcus mutans biofilm changes surface-topography of resin composites. *dental materials*, 2008. 24(6): p. 732-736.
13. Khalichi P., Singh J., Cvitkovitch D.G., Santerre J.P., The influence of triethylene glycol derived from dental composite resins on the regulation of Streptococcus mutans gene expression. *Biomaterials*, 2009. 30(4): p. 452-459.
14. Breschi L., Mazzoni A., Ruggeri A., Cadenaro M., Lenarda R. et al., Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. *dental materials*, 2008. 24(1): p. 90-101.
15. Imazato S., Kuramoto A., Takahashi Y., Ebisu S., Peters M.C., In vitro antibacterial effects of the dentin primer of Clearfil Protect Bond. *Dental Materials*, 2006. 22(6): p. 527-532.
16. Esteves C., Ota-Tsuzuki C., Reis A.F., Rodrigues J.A., Antibacterial activity of various self-etching adhesive systems against oral streptococci. *Operative dentistry*, 2010. 35(4): p. 448-453.
17. Zhang K., Zhang N., Weir M.D., Reynolds M.A., Bai Y. et al., Bioactive dental composites and bonding agents having remineralizing and antibacterial characteristics. *Dental Clinics*, 2017. 61(4): p. 669-687.
18. Melo M.A.S., Cheng L., Zhang K., Weir M.D., Zhou X. et al., Novel nanostructured bioactive restorative materials for dental applications. *Biological and Pharmaceutical Applications of Nanomaterials*, 2015. 151.
19. Chatzistavrou X., Lefkelidou A., Papadopoulou L., Pavlidou E., Paraskevopoulos K.M. et al., Bactericidal and bioactive dental composites. *Frontiers in physiology*, 2018. 9: p. 103.
20. Huyang G., Debertin A.E., Sun J., Design and development of self-healing dental composites. *Materials & design*, 2016. 94: p. 295-302.
21. Jandt K.D., Sigusch B.W., Future perspectives of resin-based dental materials. *Dental materials*, 2009. 25(8): p. 1001-1006.
22. Trask R., Williams H., Bond I., Self-healing polymer composites: mimicking nature to enhance performance. *Bioinspiration & Biomimetics*, 2007. 2(1): p. P1.
23. White S.R., Sottos N.R., Geubelle P.H., Moore J.S., Kessler M.R. et al., Autonomic healing of polymer composites. *Nature*, 2001. 409(6822): p. 794-797.
24. Aïssa B., Therriault D., Haddad E., Jamroz W., Self-healing materials systems: overview of major approaches and recent developed technologies. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2012. 2012.
25. Mauldin T.C., Kessler M., Self-healing polymers and composites. *International Materials Reviews*, 2010. 55(6): p. 317-346.
26. Olugebefola S., Aragon A.M., Hansen C.J., Hamilton A.R., Kozola B.D. et al., Polymer microvascular network composites. *Journal of composite materials*, 2010. 44(22): p. 2587-2603.
27. Jones A., Rule J.D., Moore J.S., Sottos N.R., White S.R., Life extension of self-healing polymers with rapidly growing fatigue cracks. *Journal of the Royal Society Interface*, 2007. 4(13): p. 395-403.
28. Jones A.S., Rule J.D., Moore J.S., White S.R., Sottos N.R., Catalyst morphology and dissolution kinetics of self-healing polymers. *Chemistry of Materials*, 2006. 18(5): p. 1312-1317.
29. Bevan C., Snellings W.M., Dodd D.E., Egan G.F., Sub-chronic toxicity study of dicyclopentadiene vapor in rats. *Toxicology and industrial health*, 1992. 8(6): p. 353-367.
30. Caruso M.M., Delafuente D.A., Ho V., Sottos N.R., Mo-

ore J.S. et al., Solvent-promoted self-healing epoxy materials. *Macromolecules*, 2007. 40(25): p. 8830-8832.

31. Wu J., Weir M.D., Melo M.A.S., Xu H.H.K., Development of novel self-healing and antibacterial dental composite containing calcium phosphate nanoparticles. *Journal of dentistry*, 2015. 43(3): p. 317-326.

32. Cury J.A., Tenuta L.M.A., Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Brazilian oral research*, 2009. 23: p. 23-30.

33. Ten Cate J., Novel anticaries and remineralizing agents: prospects for the future. *Journal of Dental Research*, 2012. 91(9): p. 813-815.

34. Xu H. et al., Strong nanocomposites with Ca, PO₄, and F release for caries inhibition. *Journal of dental research*, 2010. 89(1): p. 19-28.

35. Xu H.H.K., Weir M.D., Sun L., Moreau J.L., Takagi S. et al., Nanocomposite containing amorphous calcium phosphate nanoparticles for caries inhibition. *Dental Materials*, 2011. 27(8): p. 762-769.

36. Marovic D., Tarle Z., Hiller K.A., Müller R., Ristic M. et al., Effect of silanized nanosilica addition on remineralizing and mechanical properties of experimental composite materials with amorphous calcium phosphate. *Clinical oral investigations*, 2014. 18(3): p. 783-792.

37. Chiari M.D., Rodrigues M.C., Xavier T.A., Souza E.M.N., Chavez V.E.A. et al., Mechanical properties and ion release from bioactive restorative composites containing glass fillers and calcium phosphate nano-structured particles. *Dental Materials*, 2015. 31(6): p. 726-733.

38. Xu H.H., Moreau J.L., Dental glass-reinforced composite for caries inhibition: Calcium phosphate ion release and mechanical properties. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2010. 92(2): p. 332-340.

39. Kalender B., Akıllı (Smart) Materyaller. *Türkiye Klinikleri Restorative Dentistry-Special Topics*, 2017. 3(3): p. 164-172.

40. Skrtic D., Antonucci J.M., Eanes E.D., Eichmiller F.C., Schumacher G.E., Physicochemical evaluation of bioactive polymeric composites based on hybrid amorphous calcium phosphates. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2000. 53(4): p. 381-391.

41. Dickens S.H., Flaim G.M., Takagi S., Mechanical properties and biochemical activity of remineralizing resin-based Ca-PO₄ cements. *Dental Materials*, 2003. 19(6): p. 558-566.

42. Xu H.H.K., Sun L., Weir M.D., Antonucci J.M., Takagi

S. et al., Nano DCPA-whisker composites with high strength and Ca and PO₄ release. *Journal of dental research*, 2006. 85(8): p. 722-727.

43. Cheng L., Weir M.D., Xu H.H.K., Antonucci J.M., Lin N.J. et al., Effect of amorphous calcium phosphate and silver nanocomposites on dental plaque microcosm biofilms. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2012. 100(5): p. 1378-1386.

44. Zhang K., Melo M.A.S., Cheng L., Weir M.D., Bai Y. et al., Effect of quaternary ammonium and silver nanoparticle-containing adhesives on dentin bond strength and dental plaque microcosm biofilms. *Dental Materials*, 2012. 28(8): p. 842-852.

45. Xu H.H.K., Weir M.D., Sun L., Ngai S., Takagi S. et al., Effect of filler level and particle size on dental caries-inhibiting Ca-PO₄ composite. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2009. 20(8): p. 1771-1779.

46. Xu H.H.K., Weir M.D., Sun L., Takagi S., Chow L.C., Effects of calcium phosphate nanoparticles on Ca-PO₄ composite. *Journal of dental research*, 2007. 86(4): p. 378-383.

47. Moreau J.L., Sun L., Chow L.C., Xu H.H.K., Mechanical and acid neutralizing properties and bacteria inhibition of amorphous calcium phosphate dental nanocomposite. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2011. 98(1): p. 80-88.

48. Weir M., Chow L., Xu H.H.K., Remineralization of demineralized enamel via calcium phosphate nanocomposite. *Journal of dental research*, 2012. 91(10): p. 979-984.

49. Melo M.A.S., Weir M.D., Rodrigues L.K.A., Xu H.H.K., Novel calcium phosphate nanocomposite with caries-inhibition in a human in situ model. *Dental Materials*, 2013. 29(2): p. 231-240.

50. Skrtic D., Hailer A.W., Takagi S., Antonucci J.M., Eanes E.D., Quantitative assessment of the efficacy of amorphous calcium phosphate/methacrylate composites in remineralizing caries-like lesions artificially produced in bovine enamel. *Journal of Dental Research*, 1996. 75(9): p. 1679-1686.

51. Skrtic D., Antonucci J.M., Eanes E., Amorphous calcium phosphate-based bioactive polymeric composites for mineralized tissue regeneration. *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology*, 2003. 108(3): p. 167.

52. Langhorst S. J. O'Donnell, and D. Skrtic, In vitro remineralization of enamel by polymeric amorphous calcium phosphate composite: quantitative microradiographic study. *Dental Materials*, 2009. 25(7): p. 884-891.

53. Zhang L., Weir M.D., Chow L.C., Antonucci J.M., Chen J. et al. Novel rechargeable calcium phosphate dental nanocomposite. *Dental Materials*, 2016. 32(2): p. 285-293.

54. Drummond J.L., Degradation, fatigue, and failure of resin dental composite materials. *Journal of dental rese-*

arch, 2008. 87(8): p. 710-719.

55. Cramer N., Stansbury J., Bowman C., Recent advances and developments in composite dental restorative materials. *Journal of dental research*, 2011. 90(4): p. 402-416.

56. Bradshaw D.J., Lynch R.J., Diet and the microbial aetiology of dental caries: new paradigms. *International dental journal*, 2013. 63: p. 64-72.

57. Wang Z., Shen Y., Haapasalo M., Dental materials with antibiofilm properties. *Dental Materials*, 2014. 30(2): p. e1-e16.

58. Fan C., Chu L., Rawls H.R., Norling B.K., Cardenas H.L. et al., Development of an antimicrobial resin—a pilot study. *dental materials*, 2011. 27(4): p. 322-328.

59. Cheng L., Weir M.D., Xu H.H.K., Antonucci J.M., Kraigsley A.M. et al., Antibacterial amorphous calcium phosphate nanocomposites with a quaternary ammonium dimethacrylate and silver nanoparticles. *Dental Materials*, 2012. 28(5): p. 561-572.

60. McDonnell G., Russell A.D., Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical microbiology reviews*, 1999. 12(1): p. 147-179.

61. Chatzistavrou X., Fenno C., Faulk D., Badylak S., Kasuga T. et al., Fabrication and characterization of bioactive and antibacterial composites for dental applications. *Acta biomaterialia*, 2014. 10(8): p. 3723-3732.

62. Völker C., Oetken M., Oehlmann J., The biological effects and possible modes of action of nanosilver, in *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 223*. 2013, Springer. p. 81-106.

63. Sotiriou G.A., Pratsinis S.E., Antibacterial activity of nanosilver ions and particles. *Environmental science & technology*, 2010. 44(14): p. 5649-5654.

64. Imazato S., Kinomoto Y., Tarumi H., Ebisu S., Tay F.R., Antibacterial activity and bonding characteristics of an adhesive resin containing antibacterial monomer MDPB. *Dental Materials*, 2003. 19(4): p. 313-319.

65. Beyth N., Yudovin-Farber I., Bahir R., Domb A.J., Weiss E.I., Antibacterial activity of dental composites containing quaternary ammonium polyethylenimine nanoparticles against *Streptococcus mutans*. *Biomaterials*, 2006. 27(21): p. 3995-4002.

66. Li F., Chen J., Chai Z., Zhang L., Xiao Y. et al., Effects of a dental adhesive incorporating antibacterial monomer on the growth, adherence and membrane integrity of *Streptococcus mutans*. *Journal of dentistry*, 2009. 37(4): p. 289-296.

67. Beyth N., Yudovin-Farber I., Perez-Davidi M., Domb A.J., Weiss E.I., Polyethyleneimine nanoparticles incorporated into resin composite cause cell death and trigger biofilm stress in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. 107(51): p. 22038-22043.

68. Simoncic B., Tomsic B., Structures of novel antimicro-

bial agents for textiles-a review. *Textile Research Journal*, 2010. 80(16): p. 1721-1737.

69. Li F., Weir M., Xu H.H.K., Effects of quaternary ammonium chain length on antibacterial bonding agents. *Journal of dental research*, 2013. 92(10): p. 932-938.

70. Zhang K., Cheng L., Weir M.D., Bai Y., Xu H.H.K., Effects of quaternary ammonium chain length on the antibacterial and remineralizing effects of a calcium phosphate nanocomposite. *International journal of oral science*, 2016. 8(1): p. 45-53.

71. Salehi S., Davis H.B., Ferracane J.L., Mitchell J.C., Sol-gel-derived bioactive glasses demonstrate antimicrobial effects on common oral bacteria. *American journal of dentistry*, 2015. 28(2): p. 111-115.

72. Khvostenko D., Hilton T.J., Ferracane J.L., Mitchell J.C., Kruzic J.J., Bioactive glass fillers reduce bacterial penetration into marginal gaps for composite restorations. *Dental Materials*, 2016. 32(1): p. 73-81.

73. Yoon K.Y., Byeon J.H., Park J.H., Hwang J., Susceptibility constants of *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* to silver and copper nanoparticles. *Science of the Total Environment*, 2007. 373(2-3): p. 572-575.

74. Ren G., Hu D., Cheng E.W.C., Vargas-Reus M.A., Reip P., Allaker R.P., Characterisation of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications. *International journal of antimicrobial agents*, 2009. 33(6): p. 587-590.

75. Aydin Sevinç B., Hanley L., Antibacterial activity of dental composites containing zinc oxide nanoparticles. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2010. 94(1): p. 22-31.

76. Lendenmann U., Grogan J., Oppenheim F., Saliva and dental pellicle-a review. *Advances in dental research*, 2000. 14(1): p. 22-28.

77. Donlan R.M., Costerton J.W., Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical microbiology reviews*, 2002. 15(2): p. 167-193.

78. Müller R., Eidt A., Hiller K., Katzur V., Subat M. et al., Influences of protein films on antibacterial or bacteria-repellent surface coatings in a model system using silicon wafers. *Biomaterials*, 2009. 30(28): p. 4921-4929.

79. Ishihara K., Nomura H., Mihara T., Kurita K., Iwasaki Y. et al., Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and the Australian Society for Biomaterials*, 1998. 39(2): p. 323-330.

80. Lewis A.L., Phosphorylcholine-based polymers and their use in the prevention of biofouling. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2000. 18(3-4): p. 261-275.

81. Sibarani J., Takai M., Ishihara K., Surface modification on microfluidic devices with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymers for reducing unfavorable protein adsorption. *Colloids and Surfaces B: Biointerfa-*

ces, 2007. 54(1): p. 88-93.

82. Kuiper K.K., Nordrehaug J.E., Early mobilization after protamine reversal of heparin following implantation of phosphorylcholine-coated stents in totally occluded coronary arteries. The American journal of cardiology, 2000. 85(6): p. 698-702.

83. Lewis A., Tolhurst L., Stratford P., Analysis of a phosphorylcholine-based polymer coating on a coronary stent pre-and post-implantation. Biomaterials, 2002. 23(7): p. 1697-1706.

84. Zhang N., Ma J., Melo M.A.S., Weir M.D., Bai Y. et al., Protein-repellent and antibacterial dental composite to inhibit biofilms and caries. Journal of dentistry, 2015. 43(2): p. 225-234.